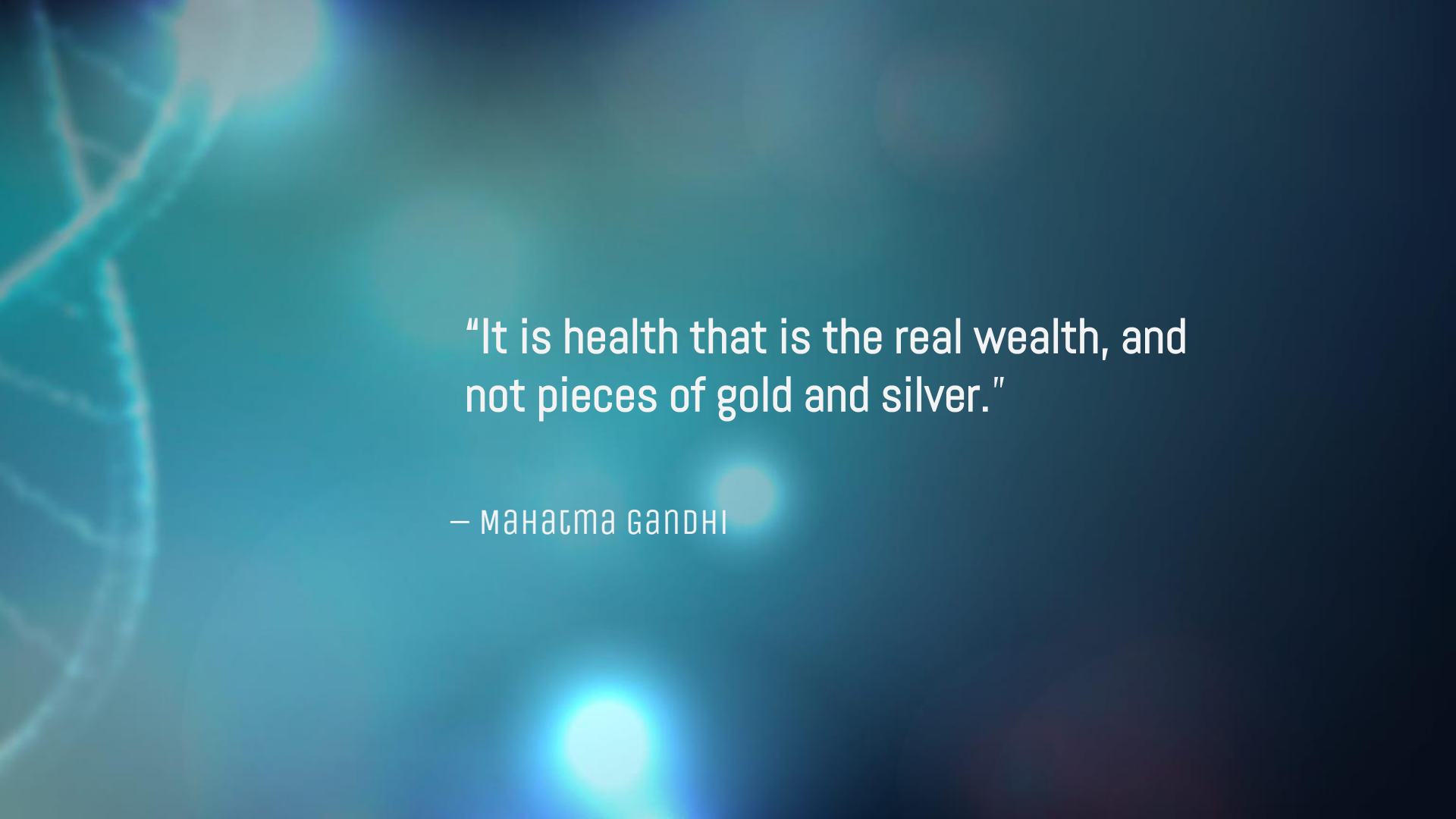




BIOTEKNOLOGI BIDANG FARMASI DAN KEDOKTERAN

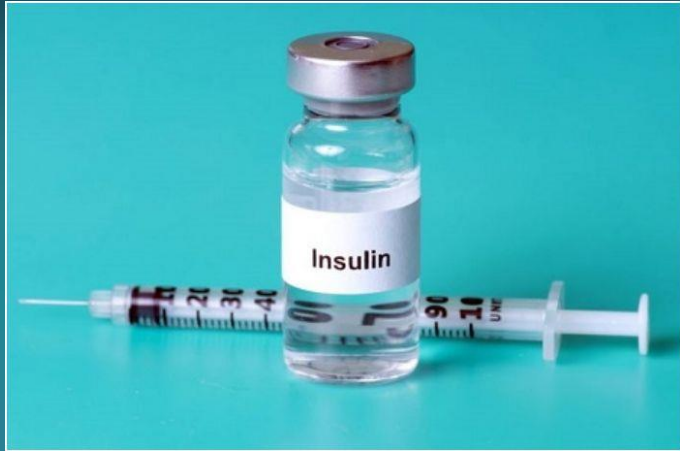
Yeni Widiyawati, M.Pd

yeni.widiyawati26@gmail.com



“It is health that is the real wealth, and
not pieces of gold and silver.”

— MAHATMA GANDHI



**Bagaimanakah Cara
Memproduksi Insulin?**



**Apakah Harus Diekstrak
dari Darah Orang Sehat?**

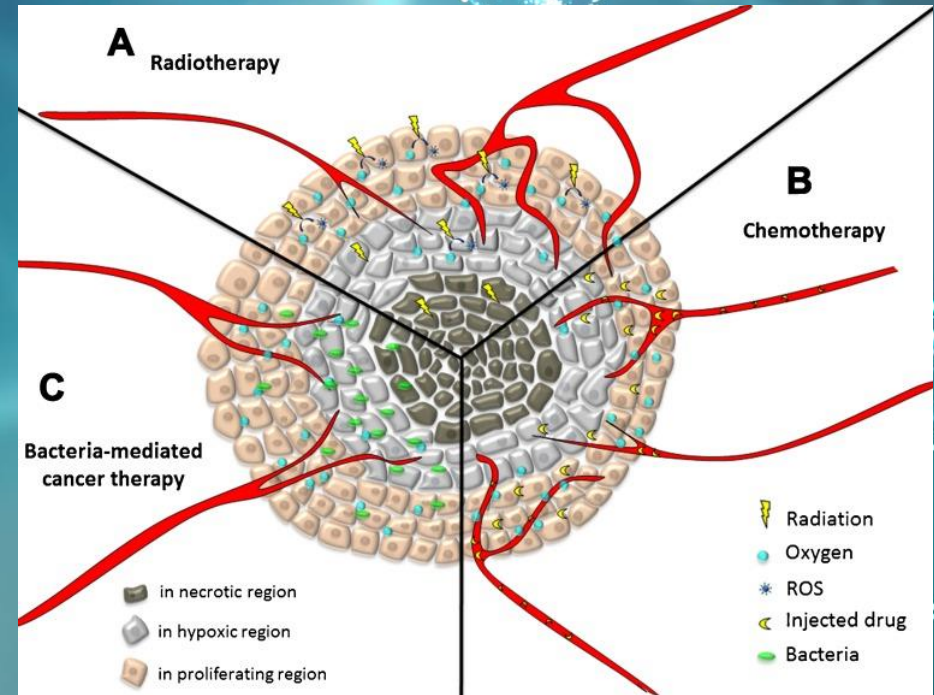
SEJARAH PERKEMBANGAN BIOTEKNOLOGI KEDOKTERAN

- Produk bioteknologi bidang kedokteran pertama kali yaitu penemuan Antibiotik penghambat bakteri pathogen oleh Sir Alexander Fleming pada 1928. Antibiotik ini dihasilkan dari Kapang *Penicillium notatum* sehingga disebut penisilin.
- Ditemukan strain *P. chrysogenum* untuk memproduksi antibiotik dengan kemampuan yang lebih baik
- Produksi masal antibiotik pertama kali pada tahun 1940 → produksi secara massal
- Kini produksi antibiotik secara teknik DNA rekombinan. → GMO (*Genetic Modified Organism*)
- *Salmonella typhimurium* direkayasa secara genetic untuk melawan tumor dan kanker secara sistematis tetapi tidak menjadi pathogen.

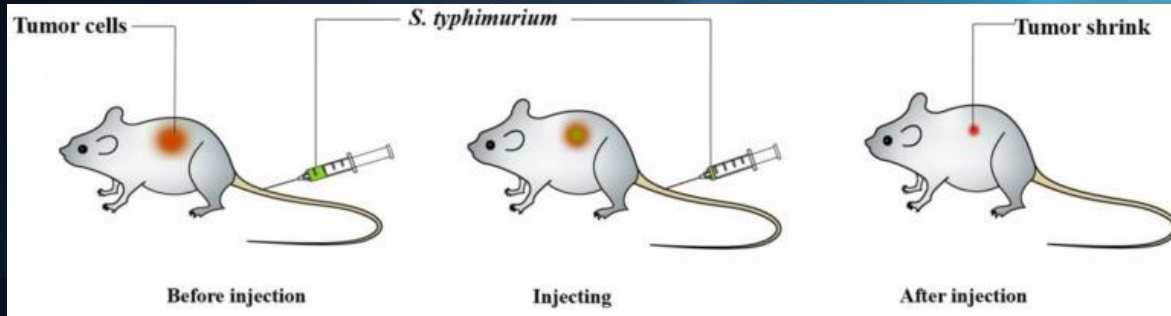
Kapang berbentuk silindris dan saling melekat membentuk filamen yang disebut sebagai “hifa” yang dapat mengandung spora. Spora ini berakumulasi menjadi miselium yang digunakan dalam produksi antibiotik, kecap, keju, dll.

Bacterial-Mediated Cancer Therapy (BMCT)

- ❖ Bakteri yang dilemahkan melalui rekayasa genetika ditargetkan untuk mengatasi tumor dan memiliki efek antitumor local.
- ❖ BMCT pertama kali diteliti dalam efek therapeutic pertama kali oleh William B. Coley yang menyuntikkan *Streptococcus pyogenes* pada pasien sarcoma tulang dan jaringan lunak yang tidak dapat dioperasi
- ❖ BMCT has again become a hot topic, and various kinds of bacteria, such as *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* and *S. typhimurium*



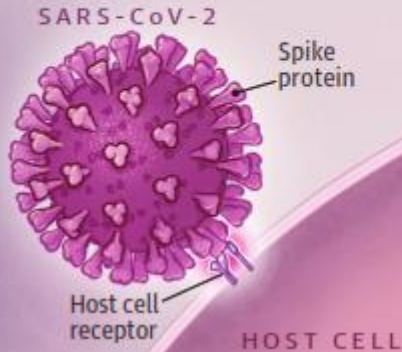
Bacterial-Mediated Cancer Therapy (BMCT)



- ❖ *S. typhimurium* can grow under both aerobic and anaerobic conditions and thus has the capability to target and colonize nonhypoxic and hypoxic tumors as well as metastatic tumor regions accessible by the circulatory system.
- ❖ *S. typhimurium* mampu berkembang dalam kondisi baik aerobic maupun anaerobic sehingga memiliki kemampuan untuk menarget dan mengkoloni tumor nonhipoksia dan hipoksia serta area metastasis yang masih dapat dijangkau oleh system peredaran darah.
- ❖ *Salmonella* has been recommended to specifically colonize and proliferate inside tumors and even inhibit tumor growth. *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) is one of the most promising mediators, which can be easily manipulated.

Monoclonal antibodies are a therapy developed to treat viral infections including COVID-19.

SARS-CoV-2 uses a spike protein to attach to and enter human cells, which allows it to cause infection.



Monoclonal antibodies bind to the spike protein, prevent the virus from attaching to human cells, and tag it for destruction.

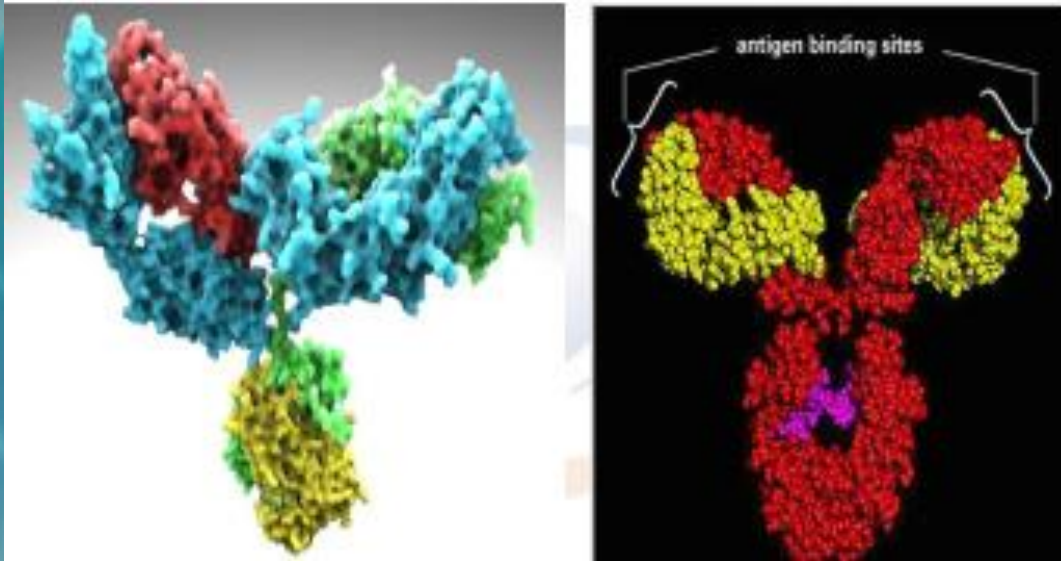


This may prevent development of severe COVID-19.

ANTIBODI MONOKLONAL

- Antibodi monospesifik yang dapat mengikat satu epitop saja
- *An antibody is a protein that is naturally produced by the immune system in response to an infection.*
- *A monoclonal antibody is a molecule developed in a laboratory that is designed to mimic or enhance the body's natural immune system response against an invader, such as cancer or an infection.*

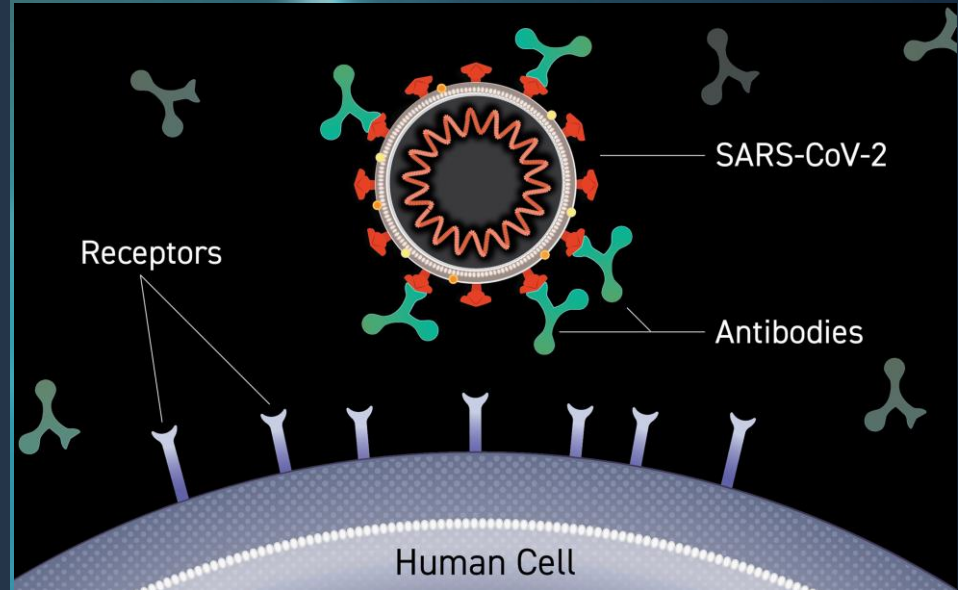
Antibodi Monoklonal

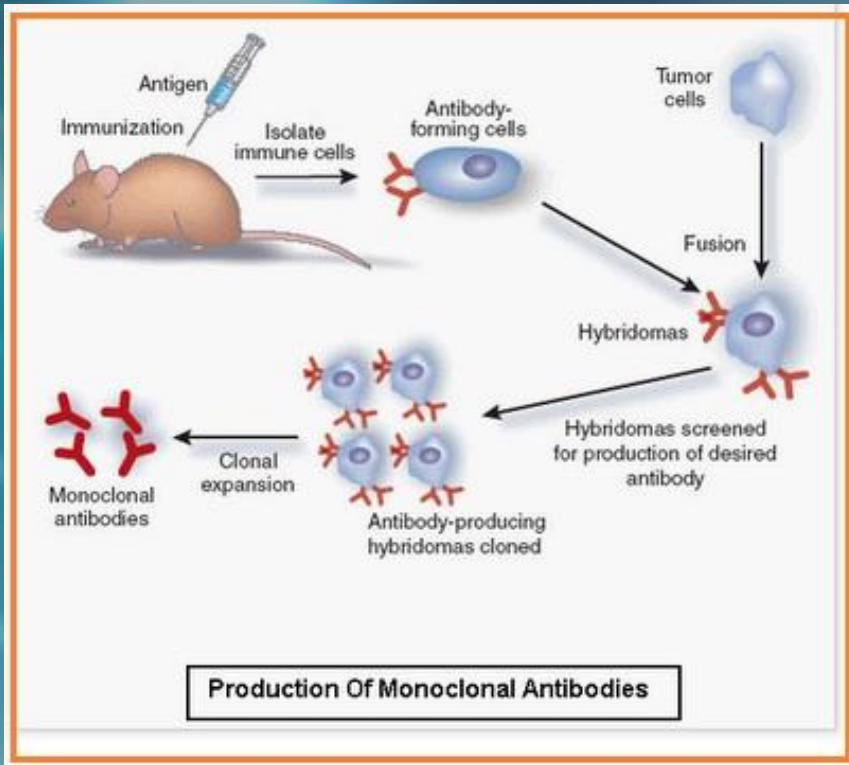


Antibodi dikenal juga sebagai immunoglobulin, protein besar berbentuk Y yang digunakan oleh sistem kekebalan tubuh untuk mengidentifikasi dan menetralkan zat asing seperti virus, bakteri, fungi, dll penyebab penyakit.

CARA KERJA ANTIBODI MONOKLONAL

- Antibodi monoklonal bertujuan menghancurkan sel-sel secara khusus dan tidak mengganggu jenis-jenis sel lain
- Antibodi berikatan dengan antigen (penanda permukaan protein).
- Sel memicu menghancurkan diri sendiri atau memberi tanda pada sel kekebalan tubuh untuk menyerang dan membunuh sel kanker maupun pathogen lain.





- Antibodi monoclonal dihasilkan melalui teknik hybridoma
- Pembuatan sel hybridoma melalui tahap imunisasi, fusi dan kloning.
- Imunisasi: dapat dilakukan secara konvensional, imunisasi sekali suntik intralimpa maupun imunisasi in vitro.
- Fusi sel menghasilkan sel hibrid yang mampu menghasilkan antibody seperti pada sel limpa
- Sel hibrid ditumbuhkan pada media pertumbuhan selektif dengan penambahan berbagai nutrisi.
- setelah 10-30 hari, sel hibrid dipisahkan dari campuran dan dibiakkan dalam tabung fermentasi

STEM CELL (SEL PUNCA)

1. Stem Cell atau Sel punca adalah sel yang tidak terspesialisasi dalam tubuh manusia.
2. Sel ini mampu berdiferensiasi menjadi sel organisme apa pun dan memiliki kemampuan untuk memperbaiki diri.
3. Sel punca ada di dalam embrio dan sel dewasa.
4. Ada beberapa langkah spesialisasi → Potensi perkembangan berkurang pada setiap langkah, yang berarti bahwa **sel punca unipoten tidak mampu berdiferensiasi** menjadi banyak jenis sel seperti **sel pluripoten**.
5. Sel punca kerap digunakan sebagai bahan **transplantasi** dalam pengobatan medis.
6. Sumber sel punca pada manusia dapat berasal dari: **sumsum tulang, darah tepi, jaringan lemak (adiposa), darah tali pusat**

TOTIPOTENSI STEM CELL (SEL PUNCA)

- **Totipotensi pada stem cell** mengacu pada kemampuan suatu sel untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel apa pun dalam organisme, termasuk semua jenis jaringan dan bahkan membentuk organisme lengkap.
- Totipotensi memiliki potensi diferensiasi tertinggi dan memungkinkan sel-sel untuk membentuk embrio dan struktur ekstra-embriolik.
- **Contoh sel totipotensi** adalah zigot, yang terbentuk setelah sperma membuahi sel telur. Sel-sel ini kemudian dapat berkembang menjadi salah satu dari tiga lapisan germinal atau membentuk plasenta. Setelah sekitar 4 hari, massa sel bagian dalam blastokista menjadi pluripoten. Struktur ini merupakan sumber sel-sel pluripoten.
- Setelah tahap ini, sel-sel embrio menjadi pluripoten, yang masih dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh, tetapi tidak lagi dapat membentuk organisme lengkap karena kehilangan kemampuan membentuk jaringan ekstraembriolik

PROSEDUR TRANSPLANTASI STEM CELL

1. Sebelum transplantasi sel punca, **pasien menerima kemoterapi dosis tinggi**, dan terkadang terapi radiasi, untuk mempersiapkan tubuh untuk transplantasi → Ini disebut "perawatan pengkondisian."
2. Transplantasi sel punca dilakukan dengan **menanam sel punca di organ tubuh tertentu** untuk menggantikan sel yang rusak akibat suatu penyakit
3. Transplantasi sel punca kadang-kadang disebut **transplantasi sumsum tulang**, adalah prosedur di mana pasien menerima sel induk yang sehat untuk menggantikan sel induk yang rusak
4. Setelah sel-sel induk dimasukkan ke dalam aliran darah pasien, mereka melakukan perjalanan ke sumsum tulang dan memulai proses pembentukan sel darah baru yang sehat termasuk sel darah putih, sel darah merah dan trombosit → Proses ini disebut "**engraftment**"

MANFAAT STEM CELL

1. Terapi Regeneratif:

Sel punca sangat penting dalam memperbaiki dan meregenerasi jaringan dan organ yang rusak.

- ***Stem cell Mesencimal (MSC)*** digunakan untuk meregenerasi tulang, tulang rawan, jaringan jantung, dan neuron. MSC berperan dalam penyembuhan dengan berdiferensiasi menjadi jenis sel tertentu serta melepaskan molekul bioaktif yang mendukung pemulihan jaringan dan mengatur respons imun. MSC menjanjikan dalam pengobatan penyakit jantung, osteoarthritis, dan gangguan neurodegeneratif

JENIS STEM CELL

1. **Jenis-Jenis Stem Cell**

Stem cell dibedakan menjadi dua kategori utama berdasarkan sumber dan potensinya:

- **Embryonic Stem Cells (ESCs):** Berasal dari embrio manusia pada tahap blastosista dan bersifat pluripoten, yang artinya dapat berdiferensiasi menjadi hampir semua jenis sel dalam tubuh .
- **Adult Stem Cells (ASCs):** Terdapat di berbagai jaringan dewasa seperti sumsum tulang dan darah tepi, serta memiliki potensi yang lebih terbatas dibandingkan ESCs, yaitu bersifat multipoten. ASCs digunakan dalam terapi klinis, termasuk dalam transplantasi sumsum tulang .
- **Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs):** Merupakan sel dewasa yang direprogram secara genetik untuk kembali ke keadaan pluripoten, dan menawarkan potensi yang sama dengan ESCs tanpa menimbulkan kontroversi etis .

JENIS STEM CELL

1. Jenis-Jenis *Stem Cell* Berdasarkan Tipe

- **Sel punca embrionik:** berasal dari blastokista selama fertilisasi in-vitro (hari kelima kehidupan janin) bersifat pluripoten; secara teori, sel punca embrionik dapat berkembang dan mampu berdiferensiasi dengan baik dengan risiko penolakan minimal.
- **Sel punca matur:** diperoleh dari tali pusat atau plasenta setelah lahir, bersifat multipotent dengan kemampuan diferensiasi terbatas, bermanfaat untuk regenerasi dan perbaikan sel muskuloskeletal. Sedangkan sel pluripoten mampu berdiferensiasi menjadi sel yang membentuk tiga lapisan embrionik (ektoderm, mesoderm, dan endoderm).

JENIS STEM CELL

1. Jenis Sel Punca Berdasarkan Sumber Perolehannya

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan sumber perolehannya:

- a. **Sel totipoten** hanya ada pada embrio awal, mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel;
- b. **Sel pluripotent** yaitu sel punca yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai sel intraembrionik, tetapi tidak mampu berdiferensiasi menjadi sel ekstraembrionik seperti plasenta dan tali pusat;
- c. **Sel multipoten** dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel pada satu lapis embrionik, membuka peluang dalam pemanfaatannya sebagai terapi sel seperti osteosit, adiposit, dan kondrosit;
- d. **Sel unipoten** adalah sel yang hanya dapat menghasilkan satu jenis sel tertentu, stem cell unipoten mempunyai sifat dapat memperbaharui atau meregenerasi diri (selfregenerate/self-renew)

MANFAAT STEM CELL

1. Terapi Regeneratif:

- **Penggantian jaringan yang rusak:** Sel punca dapat digunakan untuk memperbaiki atau mengganti jaringan yang rusak akibat cedera atau penyakit. Misalnya, pada pasien dengan luka bakar parah, sel punca kulit dapat digunakan untuk menumbuhkan lapisan kulit baru.
- **Regenerasi organ:** Sel punca memiliki potensi untuk menumbuhkan atau memperbaiki organ yang rusak, seperti jantung, hati, ginjal, atau pankreas. Dalam kasus penyakit jantung, misalnya, sel punca digunakan untuk memperbaiki jaringan jantung yang rusak akibat serangan jantung.

MANFAAT STEM CELL

2. Pengobatan Penyakit Degeneratif

- **Penyakit Parkinson:** Pada penyakit ini, sel-sel otak yang memproduksi dopamin rusak. Sel punca dapat digunakan untuk menggantikan sel-sel saraf yang rusak tersebut, sehingga membantu mengembalikan fungsi motorik pada pasien.
- **Diabetes tipe 1:** Diabetes tipe 1 terjadi ketika sel-sel pankreas yang memproduksi insulin hancur oleh sistem kekebalan tubuh. Sel punca dapat berfungsi untuk meregenerasi sel-sel penghasil insulin, membantu mengontrol kadar gula darah pasien.
- **Penyakit Alzheimer:** Sel punca diharapkan mampu menggantikan sel-sel saraf yang rusak atau mati di otak pasien dengan Alzheimer, membantu memperlambat perkembangan penyakit.

MANFAAT STEM CELL

3. Sel Punca Hematopoietik (HSC)

Sel-sel ini digunakan dalam transplantasi sumsum tulang, yang merupakan bentuk terapi sel punca yang paling mapan. HSC dapat memulihkan sel pembentuk darah, sehingga efektif dalam mengobati **leukemia, limfoma, dan kelainan darah lainnya**. Teknologi pengeditan gen telah meningkatkan hasil transplantasi HSC, terutama dalam kondisi genetik seperti penyakit sel sabit

4. Aplikasi Neurologis

Terapi sel punca telah menunjukkan potensi dalam mengobati penyakit neurologis seperti Parkinson, ALS, dan cedera tulang belakang. Sel punca saraf yang ditransplantasikan dapat membantu memperbaiki jaringan saraf yang rusak dan meningkatkan pemulihan fungsi, meskipun masih ada tantangan dalam memastikan integrasi dan fungsi sel yang tepat.

TRANSPLANTASI STEM CELL AUTOLOGUS

- Prosedur ini menggunakan **sel induk pasien sendiri untuk transplantasi.**
- Sel induk dikumpulkan dari pasien terlebih dahulu dan dibekukan.
- Setelah pasien menjalani kemoterapi dosis tinggi, baik dengan atau tanpa terapi radiasi, sel punca kemudian dikembalikan ke tubuh.
- Jenis transplantasi ini sering digunakan untuk mengobati kanker darah seperti limfoma Hodgkin, limfoma non-Hodgkin dan mieloma.
- **Tujuan transplantasi sel induk autologus** adalah mengembalikan kemampuan tubuh untuk membuat sel darah normal setelah kemoterapi atau radiasi dosis tinggi.
- Perawatan intensif seperti itu biasanya menghancurkan sel kanker lebih baik daripada perawatan standar, tetapi perawatan dosis tinggi ini beracun dan juga menghancurkan sel induk penghasil darah di sumsum tulan

Autologous Stem Cell Transplantation

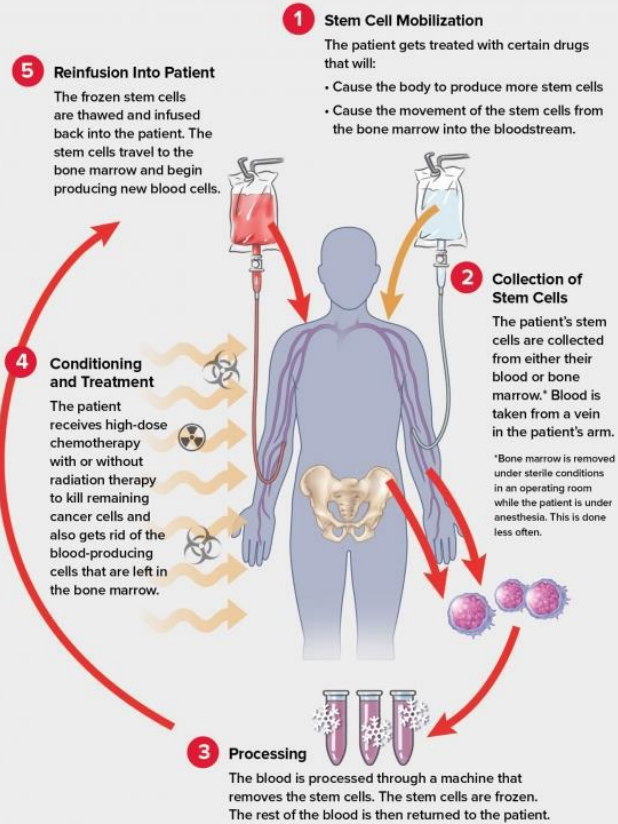


Figure 2. This illustration shows the autologous stem cell transplantation process. Once the stem cells are collected from the donor (patient), the cells are mixed with a cryoprotective agent so that they can be frozen (for many years) and then later thawed without injury. Once the patient has completed the conditioning treatment, the frozen stem cell collection is thawed and infused into the patient so that blood cell production can be restored.

Gambar Ilustrasi
Proses Transplantasi
Stem Cell Autologous.

TRANSPLANTASI STEM CELL ALOGENIK

- Transplantasi sel punca alogenik melibatkan **pemindahan sel punca dari orang sehat (donor) ke tubuh pasien setelah kemoterapi atau radiasi intensitas tinggi.**
- Sel induk yang disumbangkan **dapat berasal dari donor terkait atau tidak terkait.**
- 1. Sebelum transplantasi, pasien menerima rejimen pengkondisian kemoterapi dan, kadang-kadang, terapi radiasi untuk :
 - a. Menghancurkan sel-sel kanker yang tersisa di dalam tubuh. Prosedur ini membantu melemahkan sistem kekebalan pasien untuk membantu menjaga tubuh agar tidak menolak sel yang disumbangkan setelah transplantasi.
 - b. Memungkinkan sel-sel donor untuk bergerak melalui aliran darah ke sumsum tulang, di mana sel-sel donor akan mulai tumbuh dan menghasilkan sel darah baru, termasuk sel darah merah, trombosit dan sel darah putih. Proses ini disebut "engraftment"

TRANSPLANTASI STEM CELL ALOGENIK

1. **Ketika transplantasi berhasil**, sel induk donor dapat menggantikan sel induk di sumsum tulang. Hal ini juga dapat memberikan satu-satunya penyembuhan jangka panjang dari penyakit pasien.
2. **Manfaat dari transplantasi sel punca alogenic :**
 - Setelah sel yang disumbangkan dicangkokkan pada pasien, mereka menciptakan sistem kekebalan baru.
 - Sel-sel yang disumbangkan menghasilkan sel darah putih yang menyerang sel-sel kanker yang tersisa di tubuh pasien. Ini disebut "efek graft-versus-tumor." dan mungkin bahkan lebih penting daripada rejimen pengkondisian yang sangat intensif yang diberikan untuk menghancurkan sel-sel kanker. Manfaat ini hanya dapat terjadi pada transplantasi sel induk alogenic.

GAMBAR ILUSTRASI PROSES TRANSPLANTASI STEM CELL ALLOGENIC

Allogeneic Stem Cell Transplantation

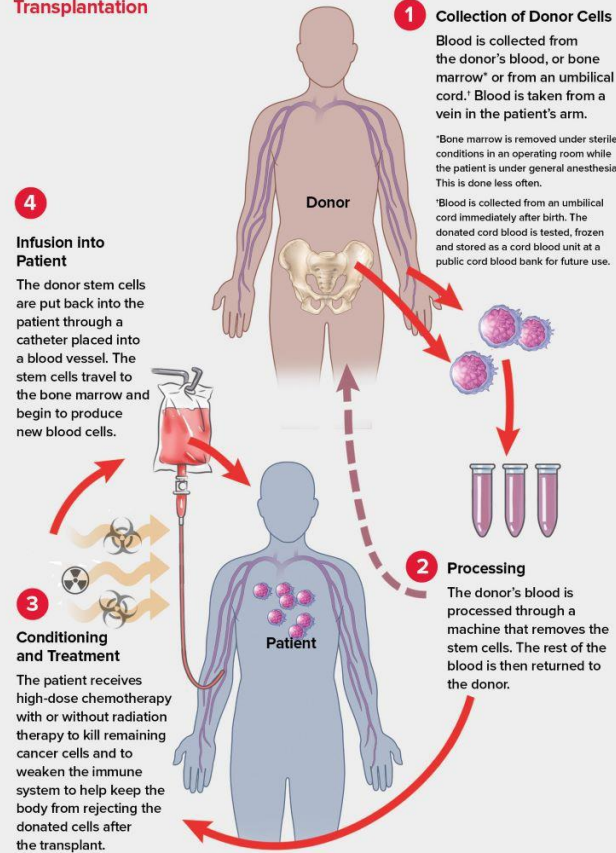
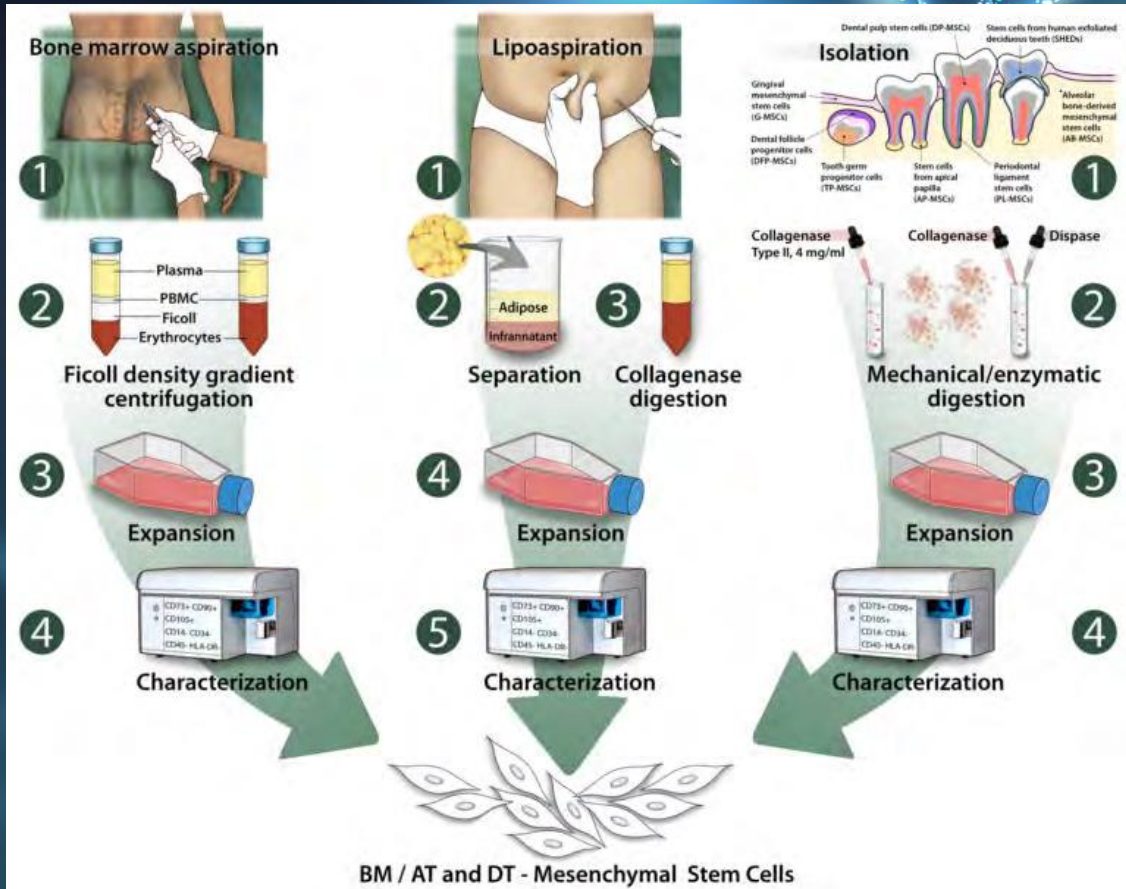


Figure 3. This illustration shows the allogeneic stem cell transplantation process. Once the stem cells are collected from the donor, the cells are mixed with a cryoprotective agent so that they can be frozen (for many years) and later once a patient is identified and the cells are needed, the cells can be thawed without injury and shipped to the patient.



Gambar . Proses pengambilan sel punca mesenkimal

TERAPI GEN

- Terapi gen adalah teknik terapi untuk memperbaiki gen-gen mutan (abnormal/cacat) yang bertanggung jawab terhadap terjadinya penyakit
- Awalnya terapi ini digunakan untuk memperbaiki penyakit keturunan (genetis) karena adanya mutase gen seperti fibrosis sistik
- Sekarang, terapi ini digunakan untuk mengobati penyakit mutasi di banyak gen, missal kanker.

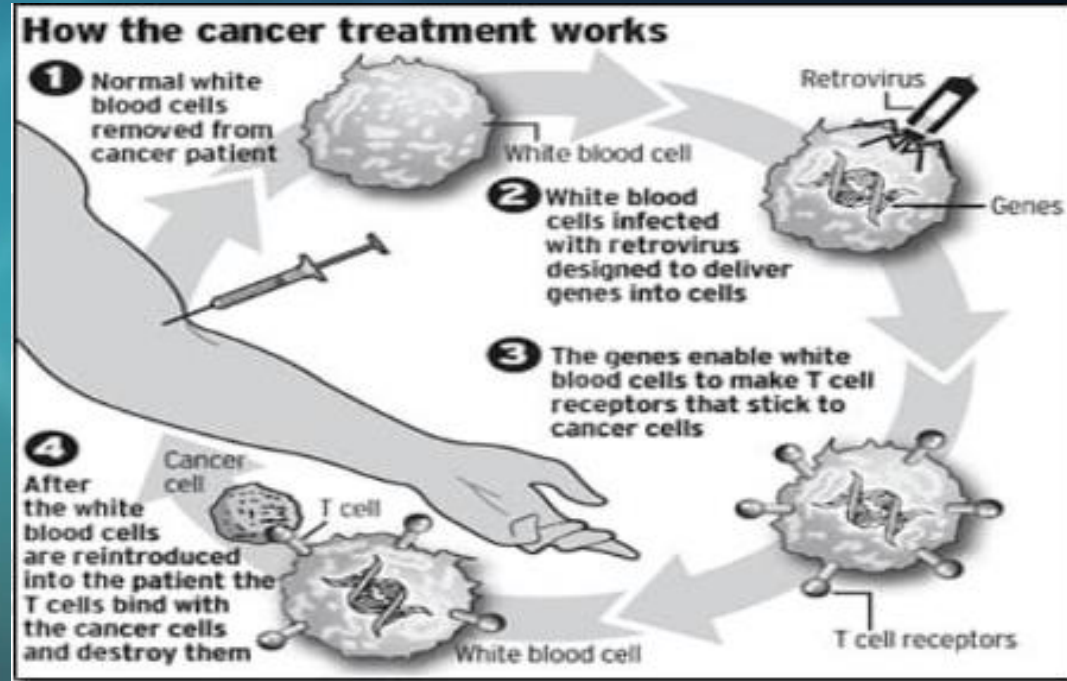
BAGAIMANA TERAPI GEN BEKERJA?

Beberapa mekanisme terapi gen bagi kanker:

1. Menambahkan gen sehat pada sel yang memiliki gen cacat atau tidak lengkap. Misal: gen penekan tumor seperti p53 mencegah kanker, sebab kebanyakan sel kanker tidak memiliki gen tersebut (rusak)
2. Menghentikan aktivitas "gen kanker: (oncogenes) → hasil mutase dari sel normal yang membelah secara liar.
3. Menambahkan gen tertentu pada sel kanker sehingga lebih peka terhadap kemoterapi maupun radiasi
4. Menambahkan gen tertentu sehingga sel tumor atau kanker mudah dikenali dan dihancurkan oleh system kekebalan tubuh
5. Menghentikan gen yang berperan dalam pembentukan jaringan pembuluh darah baru (angiogenesis) → suplai darah terhenti mematikan kanker
6. Memberikan gen yang mengaktifkan protein toksik tertentu pada sel kanker untuk melakukan bunuh diri (*apoptosis*)

CARA MEMASUKKAN GEN KE DALAM TUBUH

1. Menggunakan virus sebagai vector dan mentransfernya ke dalam genom sasaran
2. Menyuntikkan gen atau DNA menggunakan jarum mikro ke dalam nucleus atau pronucleus sasaran sel
3. Mencampurkan gen atau DNA ke dalam kultur sel dan dibiarkan masuk ke dalam inti sel sehingga diperlukan dalam jumlah banyak dan dibantu oleh kejutan listrik (*electroporation*)



REFERENSI

1. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. *et al.* Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* **10**, 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
2. Margiana, R., Markov, A., Zekiy, A.O. *et al.* Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. *Stem Cell Res Ther* **13**, 366 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13287-022-030>
3. Aryana, I. G. N. W. (2023). Sel Punca sebagai Terapi Regenerasi Potensial Kasus Ortopedi. *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(2), 113-116.
4. Sepiwiryanti, W., & Sari, S. D. (2024). Transplantasi Stem Cell Sebagai Pengobatan Kelainan Darah. *Stetoskop: The Journal Of Health Science*, 1(1), 26-33.
5. Mi, Z., Feng, Z. C., Li, C., Yang, X., Ma, M. T., & Rong, P. F. (2019). Salmonella-mediated cancer therapy: an innovative therapeutic strategy. *Journal of Cancer*, 10(20), 4765.
6. Badie, F., Ghandali, M., Tabatabaei, S. A., Safari, M., Khorshidi, A., Shayestehpour, M., ... & Mirzaei, H. (2021). Use of Salmonella bacteria in cancer therapy: direct, drug delivery and combination approaches. *Frontiers in Oncology*, 11, 624759.
7. Zahavi, D., & Weiner, L. (2020). Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Antibodies*, 9(3), 34.



TERIMAKASIH

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**. Please keep this slide for attribution.